

DE 004242889 A1

JUN 1994

<p>94-209503/26 B04 D22 (B07) MERE 92.12.18 MERCK PATENT GMBH *DE 4242889-A1 92.12.18 92DE-4242889 (94.06.23) A61F 2/28, 2/36, 2/38, 2/44, A61L 27/00 Endoprosthesis used for bone replacement - comprises hollow structure contg. bone growth promoting substance forming matrix C94-095869 Addnl. Data: NIES B</p>	<p>B(4-H6G, 5-A1B, 14-N1) D(9-C10)</p>
<p>An endoprosthesis comprises at least one hollow structure which has openings and can be implanted in bone. The hollow structure contains a bone growth promoting substance consisting of a material which forms a porous matrix and which contains one or more peptidic growth factors.</p>	<p>bone and stimulates better the formation of new bone than fillers not loaded with growth factors. In the case of FGF laden porous fillings based on Ca cpds., esp. Ca ceramics, there is an excellent synergistic effect. Secondary strength is better and the implanted prostheses last longer. The prostheses are esp. useful for cement free implantation techniques.</p>
<p>USE The hollow endoprosthesis can be used for bone replacement in bone defects, e.g. to seal holes after fractures and bone tumour operations, in cysts or as joint prostheses esp. hip replacements as well as replacements for knees, elbows and vertebrae.</p>	<p>The growth promoting prosthesis filling need not be recovered immediately before or during the operation as is the case with autologous spongiosa and thus there is no problem with quantities being insufficient and the operation is simpler, takes less time and more likely to be free from complications and better tolerated by the patient.</p>
<p>ADVANTAGE The porous filler material which has been loaded with growth factors is considerably better grown through with</p>	<p>PREFERRED COMPONENTS The porous matrix consists essentially of calcium cpds., pref. calcium phosphate esp. hydroxyl-apatite, tricalcium phosphate or tetracalcium phosphate. The calcium cpd. is esp. recovered from natural bone and is esp. pref. sintered calcium phosphate ceramic or spongiosa bone ceramic. The porous matrix is in powder or granule form. The porous matrix is bound with a physiologically</p>

DE4242889-A+

© 1994 DERWENT PUBLICATIONS LTD.

14 Great Queen Street, London WC2B 5DF

US Office: Derwent Inc., 1313 Dolley Madison Boulevard,
Suite 401 McLean, VA22101, USA

Unauthorised copying of this abstract not permitted

acceptable polymer. The matrix contains fibroblast growth factors, which can be basic, acidic, recombinant or mutines. Esp. the acid stabilised forms of the polypeptide is used. The matrix contains 1 ng/cm³ to 1 mg/cm³, esp. 1-100 µg/cm³ polypeptide. The filling also contains one or more antibiotics.

EXAMPLE

A ready made, commercially available hip replacement of titanium alloy contained a tube-formed hollow shaft with openings which was completely filled with granules (particle size 2-4mm) of hydroxylapatite spongiosa ceramic. A buffered soln. of recombinant human bFGF was applied using a syringe until the filling was saturated. The loading was 50 µg bFGF/cm³ prostheses filling. The prostheses was freeze dried and packed under sterile conditions. It was then ready for implantation.(6pp1401OBDwgNo0/0)

DE4242889-A

© 1994 DERWENT PUBLICATIONS LTD.
14 Great Queen Street, London WC2B 5DF
US Office: Derwent Inc., 1313 Dolley Madison Boulevard,
Suite 401 McLean, VA22101, USA
Unauthorised copying of this abstract not permitted



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nlegungsschrift
⑩ DE 42 42 889 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 42 42 889.0
㉑ Anmeldetag: 18. 12. 92
㉒ Offenlegungstag: 23. 6. 94

㉓ Int. Cl. 5:
A 61 F 2/28
A 61 F 2/36
A 61 F 2/38
A 61 F 2/44
A 61 L 27/00

DE 42 42 889 A 1

㉔ Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

㉕ Erfinder:
Nies, Berthold, Dr., 6100 Ober-Ramstadt, DE

㉖ Hohlendoprothesen mit Knochenwachstumsfördernder Füllung

㉗ Die Erfindung betrifft eine Endoprothese, die mindestens eine in ein Knochenbett implantierbare, mit Öffnungen versehene Hohlstruktur aufweist, wobei die Hohlstruktur eine knochenwachstumsfördernde Füllung enthält, die aus einem eine poröse Matrix bildenden Werkstoff besteht und die einen oder mehrere peptidische Wachstumsfaktoren enthält. Eine derartige Prothese zeigt ein verbessertes Einheilungsverhalten und hat eine längere Standzeit.

DE 42 42 889 A 1

Die Erfindung betrifft eine Hohlendoprothese für den Knochenersatz, die eine knochenwachstumsfördernde Füllung enthält.

Knochenimplantate sind erforderlich für den Ersatz von Knochendefekten, beispielsweise zum Schließen von Lücken nach Frakturen und Knochentumoroperationen, bei Zysten oder als Gelenkprothesen, wie insbesondere für den Hüftgelenkersatz. Knochenprothesen, die in der Regel aus körperverträglichen metallischen Werkstoffen gefertigt sind, müssen in Form und Funktion den ursprünglichen Knochen oder Knochenteilen entsprechen, die sie ersetzen sollen. Hüftendoprothesen weisen einen Schaft auf mit dem sie in den proximalen Teil des Femurs nach Entfernung von Gelenkkopf und Spongiosa eingesetzt werden. Hüftendoprothesen sind naturgemäß hohen statischen und dynamischen Belastungen ausgesetzt. Beim Prothesendesign hat sich daher das Augenmerk neben einer anatomisch angepaßten Formgebung, insbesondere sowohl auf eine anforderungsgerechte Stabilität der Prothese als solche, als auch auf ihre feste und dauerhafte Verbindung mit dem Femur zu richten. Eine ungenügende Anpassung von Festigkeit, Elastizität und Biegesteifigkeit der Prothese kann zu vorzeitigem Bruch oder Lockerung, Lösung und Ausbruch aus dem Implantationsbett führen.

Bei der Implantation kommt es auf eine kraftschlüssige Verbindung von Prothesenschaft und Knochenbett an, um eine ausreichende Primärfestigkeit zu erreichen. Je nach Prothesengestaltung kann dies durch formschlüssige Einzementierung der Prothese oder durch zementfreie Implantationstechnik, bei der Kraftschlüssigkeit gewährleistet sein muß, erfolgen. Insbesondere im zweiten Fall müssen durch entsprechende Prothesengestaltung die Voraussetzungen für einen innigen Verbund von Prothese und Knochen durch knöcherne Integration und Einheilung gegeben sein, damit die erwünschte Langzeit-Standfestigkeit der Prothese gewährleistet ist.

Neuere Entwicklungen beim Prothesendesign gehen hin zu Hohlprothesen (siehe Z. Orthop. 129, 453 (1991)). Bei Hüftprothesen wird vermehrt von der bisher üblichen massiven Ausführung abgegangen und der Prothesenschaft als Hohl Schaft mit Öffnungen ausgeführt. Die Ausführung des Prothesenschaftes als Hohlkörper hat zum einen neben Material- und Gewichtseinsparung den Vorteil, daß den lokalen Erfordernissen hinsichtlich Festigkeit, Elastizität und Drehsteifigkeit besser entsprochen werden kann. Zum anderen ist es Ziel durch knöcherne Durchwachsung der Öffnungen und Einwachsung in das Schaftinnere eine dauerhafte Sekundärfestigkeit zu erreichen.

Der Neuaufbau körpereigener Knochensubstanz ist allerdings ein langwieriger Prozeß. Ohne zusätzliche künstliche Unterstützung durch knochenwachstumsfördernde Maßnahmen ist eine trabekuläre Durchwachsung der Hohlräume von Hohlendoprothesen in akzeptablen Zeiträumen nicht zu erreichen. Die bislang beste Möglichkeit der Stimulation des knöchernen Einwachsens der Prothese ist die Auffüllung der Prothesenhohlräume mit autologem oder homologem spongiösem Knochenmaterial. Autologe Spongiosa, also vom selben Individuum stammendes Material, ist in der Regel in geeigneter Art und Menge nur begrenzt verfügbar. Sofern am Implantationsort nicht direkt gewinnbar, muß es durch einen zusätzlichen operativen Eingriff an einem anderen Ort entnommen werden, was die Opera-

tion insgesamt verkompliziert, zusätzliche Schmerzen verursacht und weitere Heilungsvorgänge am Entnahmeort bedingt. Für homologes Knochenmaterial, von anderen Individuen direkt entnommen oder aus der Knochenbank, gilt sinngemäßes. Bei diesem kommen noch Probleme der Verträglichkeit aufgrund immunologischer Reaktion hinzu sowie auch die nicht völlig ausschließende Infektionsgefahr mit Viren, wie insbesondere Hepatitis- und HIV-Viren. Weiterhin ist die Lagerung von Spendermaterial in Knochenbanken aufwendig und letztendlich zeitlich nur begrenzt.

Derartige biologische Materialien können darüber hinaus nur direkt vor oder während der Operation in die Hohlprothese appliziert werden. Eine entsprechende längerfristige Vorkonfektionierung der Prothese und Lagerung ist praktisch nicht möglich.

Die Beladung von Hohlendoprothesen mit körperverwandten Materialien synthetischer oder teilsynthetischer Natur, die osteoinduktive und/oder osteokonduktive Wirkung entfalten, ist möglich und auch praktikabel. Als entsprechende bioaktive Materialien gelten Calciumverbindungen, insbesondere Calciumphosphate, wie Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat, aber auch Calciumcarbonat, die vorzugsweise in Form von Granulaten eingesetzt werden können. Auch aus natürlichen Knochen gewonnenes Hydroxylapatit, das gegebenenfalls zur Keramik gesintert wird, ist hierfür geeignet. Alle derartigen Materialien zeigen jedoch bei weitem nicht die knochenwachstumsfördernde Wirkung von autologem und homologem Knochenmaterial.

Der Erfindung lag daher die Problemstellung zugrunde, ein Material zur Befüllung von Hohlendoprothesen zur Verfügung zu stellen, dessen knochenwachstumsfördernde Wirkung der von körpereigenem Knochenmaterial möglichst nahe kommt. Ein derartiges Knochenersatzmaterial sollte in beliebiger Menge und in zur Befüllung von Hohlprothesen geeigneter Form zur Verfügung gestellt werden können, wobei auch eine längerfristige Vorkonfektionierung und problemlose Lagerung der befüllten Prothese möglich sein sollte. Weiterhin sollte das Material wohl definiert und von reproduzierbarer und standardisierbarer Qualität sein.

Es wurde nun gefunden, daß diese Forderungen in vorzüglicher Weise von einem Knochenersatzmaterial erfüllt wird, das aus einem eine poröse Matrix bildenden Werkstoff besteht, wobei die Matrix einen oder mehrere peptidische Wachstumsfaktoren enthält. Geeignete Materialien werden in der älteren, nicht vorveröffentlichten eigenen Anmeldung P 4121043 beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine Endoprothese die mindestens eine in ein Knochenbett implantierbare, mit Öffnungen versehene Hohlstruktur aufweist, wobei die Hohlstruktur eine knochenwachstumsfördernde Füllung enthält, die aus einem eine poröse Matrix bildenden Werkstoff besteht und die einen oder mehrere peptidischen Wachstumsfaktoren enthält.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere eine solche Endoprothese, bei der die knochenwachstumsfördernde Füllung im wesentlichen aus eine poröse Matrix bildenden Calciumverbindungen, vorzugsweise aus gesintertem Kalziumphosphatkeramik, besteht und ein oder mehrere Polypeptide mit der biologischen Wirkung von Fibroblasten-Wachstumsfaktoren enthält.

Die erfindungsgemäß als knochenwachstumsfördernde Füllungen in Hohlendoprothesen einzusetzenden Knochenersatzmaterialien haben das gemeinsame Merkmal, daß sie in einer porösen Matrix ein oder mehrere peptidische Wachstumsfaktoren enthalten.

Als geeignete Matrixwerkstoffe können grundsätzlich alle bekannten und üblichen Implantatwerkstoffe vorliegen, sofern diese eine poröse Matrix zur Aufnahme von Wachstumsfaktoren darstellen oder aufweisen. Geeignete Implantatwerkstoffe können in die Klassen mineralische, insbesondere keramische Werkstoffe, physiologisch akzeptable Polymerwerkstoffe und Verbundwerkstoffe aus zwei oder mehr Materialien der genannten Art eingeteilt werden. Diese Werkstoffe können als Ganzes eine poröse Matrix bilden, etwa in Form von porösen Formkörpern, Pulvern oder Granulaten, oder es können nur bestimmte Anteile des Werkstoffs als poröses Material vorliegen. Die letztere Möglichkeit kann beispielsweise in der Form realisiert sein, daß ein Verbundwerkstoff eine poröse Komponente enthält.

Für die erfindungsgemäßen Prothesenfüllmaterialien sind von der Werkstoffseite Materialien bevorzugt, die mineralischer und insbesondere keramischer Natur sind.

Bevorzugte mineralische Werkstoffe sind hierbei solche, die an sich bioaktiv sind. Dies trifft vornehmlich auf Materialien zu, die auf Calcium-Verbindungen basieren, wie insbesondere Calciumcarbonat, Calciumphosphate und von diesen Verbindungen abgeleitete Systeme. Aus der Gruppe der Calciumphosphate sind als bevorzugt Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat und Tetracalciumphosphat zu nennen. Derartige Calcium-Verbindungen gelten aufgrund ihrer chemischen Verwandtschaft mit der Mineralphase natürlicher Knochen als bioaktiv. Natürlicher Knochen besteht in seiner Mineralphase überwiegend aus Hydroxylapatit, einem Calciumphosphat der Summenformel $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$. Hydroxylapatit synthetischen oder organischen Ursprungs, etwa aus natürlichem Knochenmaterial, ist daher ein häufig verwendeter Rohstoff zur Herstellung von Implantatmaterialien für den Knochenersatz. Hydroxylapatit-Keramik ist im Organismus im wesentlichen nicht resorbierbar bzw. wird nur sehr langsam und über einen langen Zeitraum vom Organismus abgebaut. Das körperfremde Material bleibt über lange Zeit praktisch unverändert erhalten und die Integration in den Organismus erfolgt im wesentlichen durch Verwachsen mit vorhandenem und sich neu bildendem Knochen und Einwachsen im umgebenden Gewebe. Tricalciumphosphat ist unter bestimmten Umständen im Organismus resorbierbar. Durch Resorption vom Organismus aufgenommenes Calciumphosphat steht für den Neuaufbau von körpereigener Knochensubstanz zur Verfügung. Tetracalciumphosphat ist im wesentlichen nicht bioresorbierbar.

Ein besonders günstiges Einwachsverhalten zeigen poröse Calciumphosphat-Keramiken. Besonders bevorzugt sind hierbei Materialien basierend auf natürlichem Knochen, der durch verschiedene Behandlungen mineralisiert und durch Sinterung in ein keramisches System überführt wird, wobei die Struktur des Knochens möglichst erhalten bleiben soll. Diesen Behandlungen gemeinsam ist die Entfernung der organischen Knochenbestandteile und die anschließende Verfestigung zur Keramik durch Sinterung bei entsprechenden Temperaturen. Die Entfernung der organischen Anteile erfolgt durch chemische Lösungsvorgänge oder durch pyrolytische Verfahren.

Näheres zu Knochenkeramiken und besonders günstige Verfahren zu ihrer Herstellung kann beispielsweise den Patentdokumenten DE 37 27 606, DE 39 03 695, DE 41 00 897 und DE 40 28 683 entnommen werden.

Sinngemäßes gilt für poröse Werkstoffe, die aus den anorganischen, im wesentlichen aus Calciumcarbonat bestehenden Gerüstsubstanzen mariner Lebewesen,

wie insbesondere Korallen, gewonnen werden. Derartige Materialien werden als solche oder nach einer chemischen Umwandlung in Calciumphosphat und gegebenenfalls Sinterung zur Keramik als Knochenersatzwerkstoffe eingesetzt. Materialien dieser Art werden beispielsweise im US-Patent 4.861.733 beschrieben.

Knochenkeramikwerkstoffe zeigen aufgrund ihrer ausgezeichneten Übereinstimmung mit dem Porensystem natürlichen Knochens erhebliche biologische Vorteile beim Einwachsverhalten und der Heilung im Organismus. Besonders bevorzugt ist gesinterte Spongiosa-Knochenkeramik aufgrund ihrer hochporösen, dreidimensional offenenporigen Netzwerkstruktur.

Genauere Untersuchungen haben gezeigt, daß offene vorliegende mineralische Kontaktflächen in Implantatwerkstoffen aus Calciumphosphat-Keramik bevorzugt die Neubildung von mineralisierte Knochenmatrix stimulieren, wodurch sich eine festere Verwachsung des Implantats ergibt. Gefördert wird dies weiter noch bei porösen Implantaten, wo sich aufgrund der höheren Oberfläche und durch Einsprossung von neuem Knochengewebe eine besonders intensiv verzahnte und damit mechanisch stabile Verwachsung ausbildet. Bei Implantatmaterialien aus überwiegend polymeren Werkstoffen oder aus bioinerten Materialien bildet sich statt dessen zunächst bevorzugt im Kontaktbereich Bindegewebe, was zu einer nur mäßig festen Verwachsung führt.

Die porösen Matrixwerkstoffe liegen vorzugsweise in Pulver- oder Granulatform vor, können aber auch der Geometrie des Prothesenhohlraumes angepaßte Formkörper sein. Bei feinteiligen Matrixmaterialien haben diese zweckmäßigerweise eine Partikelgröße von 1—5 mm, vorzugsweise 2—4 mm. Bevorzugt sind kugelförmige Partikel, die eine leichtere und gut kompaktierbare Befüllung der Prothesenhohlräume zulassen.

Als Verbundmaterialien kommen vorzugsweise solche in Betracht, bei denen zumindest eine Komponente als poröse Matrix zur Aufnahme von Wachstumsfaktoren vorliegt. Zweckmäßig sind Werkstoffe, in denen eine poröse mineralische Matrix in Pulver- oder Granulatform vorliegt, die einen Verbund mit einem physiologisch akzeptablen polymeren Werkstoff eingeht. Verbundmaterialien dieser Art können der einschlägigen Fachliteratur entnommen werden, beispielsweise den Patentdokumenten WO 90-01342 und WO 90-01955, in denen Implantatwerkstoffe auf Basis von Calciumphosphat- bzw. Knochenkeramikpartikeln und bioresorbierbarem Polymer beschrieben sind. Typische derartige Verbundmaterialien bestehen beispielsweise aus Spongiosa-Keramik und Kollagen oder Lactid- oder Glycolidpolymeren. Je nach Art und Zusammensetzung können diese Werkstoffe als Granulat oder als mehr oder weniger plastische Massen vorliegen.

Wachstumsfaktoren, die in den erfindungsgemäßen knochenwachstumsfördernden Füllungen für Hohlendoprothesen enthalten sind, sind als solche in großer Vielfalt bekannt. Es sind dies körpereigene Peptide mit zum Teil breitem Aktivitätsspektrum in Wachstums- und Heilungsprozessen. Sie können aus biologischem Material oder durch gentechnologische Verfahren gewonnen werden. Eine umfassende Übersicht hierüber bietet beispielsweise die Monographie "Peptide Growth Factors and their Receptors I" (Editors: M.B. Sporn and A.B. Roberts) Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1990.

Besonders bevorzugt für die Anwendung im Sinne der Erfindung sind Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (Fibroblast Growth Factors, FGF), die ebenfalls zur

Klasse der körpereigenen Peptid-Wachstumsfaktoren gehören. Diese wurden ursprünglich als Substanzen in Gehirn und Hypophyse nachgewiesen und daraus isoliert und zeigten eine das Wachstum von Fibroblasten fördernde Aktivität. FGFs sind bekannt als wirksame gefäßbildende Faktoren, die u. a. für die Neovaskularisation bei der Wundheilung verantwortlich sind. Nähere Details zu FGFs einschließlich ihrer Abwandlungsprodukte, zu ihrer Isolierung bzw. Herstellung, ihrer Struktur, ihren biologischen Aktivitäten und deren Mechanismen sowie zu entsprechenden medizinischen Anwendungen können der inzwischen umfangreichen Fachliteratur entnommen werden. Eine umfassende Darstellung des aktuellen Wissens hierzu ist dem Beitrag "Fibroblast Growth Factors" von A. Baird und P. Böhlen in der vorgenannten Monographie zu entnehmen.

Als erfindungsgemäß geeignete Wachstumsfaktoren sind nicht nur die "klassischen" FGFs wie der saure Fibroblasten-Wachstumsfaktor (acidic Fibroblast Growth Factor, aFGF) und der basische Fibroblasten-Wachstumsfaktor (basic Fibroblast Growth Factor, bFGF) anzusehen, sondern alle peptidischen Wachstumsfaktoren, die die biologische Wirkung von FGF zeigen.

Zum engeren Kreis von FGFs zählen native FGFs, insbesondere bovinen und humanen Ursprungs, sowie rekombinant hergestellte FGFs. Bevorzugt sind insbesondere rekombinant hergestelltes humanes aFGF und bFGF. Näheres zu rekombinant hergestellten bovinen wie humanen aFGFs und bFGFs kann beispielsweise den folgenden Patentdokumenten entnommen werden: EP 228 449, EP 248 819, EP 259 953, EP 275 204. Zum weiteren Kreis von FGFs zählen auch Muteine, die sich von aFGF bzw. bFGF in einem gewissen Umfang in Zahl und/oder Sequenz der Aminosäuren unterscheiden, ohne daß hiermit eine wesentliche Wirkungsveränderung verbunden ist. Der weitere Kreis von FGFs umfaßt schließlich noch verwandte Peptide mit zum Teil deutlich verschiedenen Aminosäuresequenzen mit der Wirkung von FGF sowie mit der Wirkung von FGF verstärkender Aktivität. Als Literaturhinweis seien beispielhaft die folgenden Patentdokumente angeführt: EP 148 922, EP 226 181, EP 281 822, EP 288 307, EP 319 052, EP 326 907 und WO 89-12645.

Zu FGFs im Sinne der Erfindung zählen weiterhin Derivate dieser Peptide, die mit stabilisierenden und/oder aktivitätssteigernden Agentien erhalten werden. Es sind dies insbesondere gegen Säure stabilisierte Formen von aFGF und bFGF, die als stabilisierende Agentien beispielsweise Glykosaminyglykane wie Heparin, Heparinfragmente, Heparansulfat und Dermatan-sulfat oder Glukansulfate wie Dextransulfat und Cyclodextrinsulfat enthalten. FGF-Derivate dieser Art sind beispielsweise beschrieben in EP 251 806, EP 267 015, EP 312 208, EP 345 660, EP 406 856, EP 408 146, WO 89-12464, WO 90-01941 und WO 90-03797.

Besonders bevorzugt für die Anwendung in den erfindungsgemäßen knochenwachstumsfördernden Füllungen für Endoprothesen sind Formen von rekombinant hergestelltem humanen bFGF wie sie in EP 248819 beschrieben sind.

In den erfindungsgemäßen Füllungen können die Wachstumsfaktoren in einer Konzentration von 1 ng/cm^3 — 1 mg/cm^3 vorliegen. Die Wahl der Konzentration innerhalb des genannten Bereichs kann abhängig sein von Art und Form und der Aktivität des im Einzelfall einzusetzenden Wachstumsfaktor sowie von der Natur des im Einzelfall vorgesehenen porösen Werkstoffes und dessen ggf. inhärent vorhandener Bioaktivität. Vor-

zugsweise liegt die Konzentration an FGF im Bereich zwischen 1 µg/cm^3 bis 100 µg/cm^3 .

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Füllmaterialien durch Beladung der jeweiligen porösen Matrix mit peptidischen Wachstumsfaktoren, insbesondere mit Polypeptiden mit der Wirkung von FGF, ist an sich problemlos. Zweckmäßigerweise geht man von einer geeigneten flüssigen Präparation des Wachstumsfaktors, beispielsweise in Form einer gepufferten wäßrigen Lösung, aus und läßt diese in der vorgesehenen Dosierungsmenge in die poröse Matrix des Knochersatzmaterials vollständig einziehen. Damit, bzw. nach einer ggf. erforderlichen Trocknung, ist das Füllmaterial bereits einsetzbar oder nach den für derartige Materialien für die medizinische Anwendung erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen lagerbar. Auf diese Weise sind poröse Formkörper, Pulver und Granulate, vorzugsweise aus Knochenkeramik, und poröse partikelförmige Komponenten für Verbundwerkstoffe mit Wachstumsfaktoren beladbar.

In sinngemäßer Weise kann die Beladung auch mit Kombinationen von verschiedenen Wachstumsfaktoren, die sich in ihrem Wirkungsspektrum ergänzen oder die Aktivitäten synergistisch beeinflussen, erfolgen. Zweckmäßig ist beispielsweise die Kombination von FGFs mit BMPs (Bone Morphogenetic Proteins).

Die erfindungsgemäßen knochenwachstumsfördernden Füllmaterialien für Hohlendoprothesen können zusätzlich zu den Wachstumsfaktoren noch mit anderen, den Knochenaufbau fördernden bzw. den Knochenabbau hemmenden Wirkstoffen beladen werden. Geeignete Wirkstoffe sind entsprechend wirksame Vitamine wie des D-Komplexes und Hormone wie Calcitonin.

Sinnvoll kann es darüberhinaus sein, die porösen Matrixmaterialien zusätzlich mit weiteren pharmazeutischen Wirkstoffen zu beladen, um hierdurch beispielsweise Infektionsrisiken zu minimieren. Geeignet sind etwa Antibiotika wie Gentamicin und Clindamycin sowie Kombinationen hiervon.

Zur Befüllung mit den knochenwachstumsfördernden Füllmaterialien sind im Prinzip alle Prothesen vorgesehen, die dem Ersatz bzw. Neuaufbau von Knochenstrukturen dienen, die zumindest teilweise in vorhandene ursprüngliche Knochenstrukturen implantiert werden und die dort eine dauerhafte Verbindung mit der körpereigenen Knochensubstanz durch Verwachsen und Einwachsen eingehen sollen. Um eine Befüllbarkeit mit den knochenwachstumsfördernden Füllmaterialien zu ermöglichen, müssen die erfindungsgemäßen Endoprothesen mindestens eine in ein Knochenbett implantierbare, mit Öffnungen versehene Hohlstruktur aufweisen, in die das Füllmaterial plaziert werden kann.

Endoprothesen für den Ersatz der verschiedensten Knochenstrukturen, die eine zur Befüllung geeignete Hohlstruktur aufweisen oder konstruktiv in diesem Sinne gestaltet werden können, sind an sich bekannt. Besonders prädestiniert, und aufgrund des medizinischen Bedarfs bevorzugt, sind Hüftgelenkendoprothesen. Diese weisen in aller Regel einen längeren, den eigentlichen Gelenkkopf tragenden Schaft auf, der in den Femur implantiert wird und der als rohrförmige und/oder mit Öffnungen versehene Hohlstruktur ausgebildet werden kann. Mit der erfindungsgemäßen knochenwachstumsfördernden Füllung versehene Hohlendoprothesen für den Hüftgelenkersatz sind eine besonders bevorzugte Realisierungsform der Erfindung.

Weitere Endoprothesen, die sinngemäß für eine Befüllung mit dem erfindungsgemäßen knochenwachs-

tumsfördernden Füllmaterial gestaltet werden können, sind Kniegelenkprothesen, Ellbogenprothesen und Prothesen für den Wirbelkörperersatz. Die Konfektionierung der erfindungsgemäßen Endoprothesen mit knochenwachstumsfördernder Füllung kann in verschiedener Weise und erforderlichenfalls auch in zeitlich gestufter Abfolge vorgenommen werden.

Die Befüllung der Prothesenhohlräume mit Füllmaterial in Pulver- oder Granulatform ist problemlos. Hier kann es aber angebracht sein, die Öffnungen der Prothesenhohlräume mit einer Abdeckung zu verschließen, um ein Herausfallen der Füllung bei Lagerung und Handhabung während der Operation zu vermeiden. Geeignete Abdeckmaterialien sind dünnen Netzwerke mit fliesartiger oder Gewebestruktur, die vorzugsweise aus bioabsorbierbaren Materialien wie Kollagen, Gelatine, Chitosan oder dessen Derivate oder Polyester auf Lactid- und/oder Glycolid-Basis gefertigt sind. Besonders praktikabel sind Strumpfgewebe, die einfach über die Prothese gestreift werden.

Zum gleichen Zweck kann die Füllung nachträglich mit Lösungen derartiger Biopolymere verklebt oder getränkt werden. Durch eine solche Maßnahme kann gegebenenfalls zusätzlich eine Stabilisierung oder eine Freisetzungsteuerung, der in der Füllung enthaltenen Wachstumsfaktoren und eventueller weiterer Wirkstoffe, erfolgen.

Poröse Matrixformkörper sind zweckmäßigerweise in ihrer Formgebung an die Prothesenhohlräume angepaßt, in die sie eingesetzt werden sollen.

Verbundwerkstoffe, wie insbesondere aus Spongiosa-Keramikgranulat und Lactid- bzw. Glycolidpolymeren zusammengesetzte Materialien können, so gestaltet werden, daß sie bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur plastisch verformbar sind. Mit derartigen plastischen Massen lassen sich Hohlendoprothesen durch einfaches Einpressen in die entsprechenden Hohlräume haltbar befüllen.

Die Befüllung der Prothesen kann entweder mit bereits mit Wachstumsfaktor beladenem Matrixmaterial erfolgen oder die Beladung der porösen Matrix wird erst nach der Befüllung der Prothese vorgenommen.

In einer möglichen Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Endoprothese komplett und mit wachstumsfaktorhaltiger Befüllung implantationsfertig vor. Ihre Vorzüge sind eine einfache, schnelle Handhabung und eine entsprechend kurze Operationszeit.

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Endoprothese in Form eines gebrauchsfertigen Implantationssets aus zwei oder mehr getrennten Komponenten vor, worin eine Komponente ein Prothesenformkörper ist, der die poröse Matrix enthält und eine andere Komponente eine flüssige Präparation des Polypeptids beinhaltet. Eine derartige Ausführungsform ist besonders zweckmäßig, um mögliche Stabilitätsprobleme, die bei einer Langzeitlagerung von bereits fertig konfektionierten erfindungsgemäßen Endoprothesen auftreten könnten, wirksam zu begegnen. So wurde beispielsweise in der Fachliteratur berichtet, daß Calciumionen, die ja in den hier bevorzugten Werkstoffen vorliegen, einen destabilisierenden Einfluß auf FGF ausüben können. Die Anwendung der erfindungsgemäßen Endoprothesen in Form eines derartigen Implantationssets erfolgt in der Weise, daß man kurz vor oder während des chirurgischen Eingriffs für die Implantation die poröse Matrix der Prothesenfüllung mit der den Wachstumsfaktor enthaltenden Lösung in der vorbeschriebenen Weise belädt. Hierbei ist es zweckmäßig, das Volu-

men der den Wachstumsfaktor enthaltenden flüssigen Präparation möglichst exakt auf das Aufnahmevermögen der porösen Matrix abzustimmen, damit eine vollständige und gleichmäßige Beladung gewährleistet ist.

Weiterhin ist eine getrennte Packung von Prothesenkörper, porösem Füllmaterial und der den Wachstumsfaktor und/oder weitere Wirkstoffe enthaltenden flüssigen Präparation in Form eines Implantationssets in Betracht zu ziehen. Auch hierbei sollten das Volumen der Prothesenhohlräume, Menge und Aufnahmevermögen des Füllmaterials und das Volumen der flüssigen Komponente aufeinander abgestimmt sein.

Die erfindungsgemäßen Hohlendoprothesen mit knochenwachstumsfördernder Füllung besitzen eine Reihe von Vorteilen, die wertvolle Verbesserungen darstellen.

Es hat sich gezeigt, daß die porösen Füllmaterialien im wesentlichen unabhängig von der Art des Werkstoffes, durch die Beladung mit Wachstumsfaktoren nach der Implantation im Kontaktbereich und, je nach dem ob sie aufgrund Porosität und/oder Resorption durchwachsbar sind, auch in ihrem Inneren eine erhebliche Neubildung von mineralisierter Knochenmatrix stimulieren. Dies ist in jedem Fall signifikant höher als in entsprechenden unbeladenen Prothesenfüllungen. Hierbei konnte bei mit FGF beladenen porösen Prothesenfüllungen auf Basis von Calcium-Verbindungen, insbesondere Calciumphosphat-Keramiken, ein ausgeprägter synergistischer Effekt beobachtet werden. So zeigte sich in präklinischen Modellversuchen am Schwein bei mit FGF beladenen Knochenkeramik-Prothesenfüllungen zwölf Wochen nach der Implantation eine vollständige Inkorporation in den Knochen durch Ein- und Durchwachsung mit neugebildeter, überwiegend mineralisierter Knochenmatrix. Ein vergleichbares Ergebnis wurde nur bei einer Prothesenfüllung mit autologer Spongiosa erreicht, während beispielsweise bei unbeladener Knochenkeramik nur in den Kontaktbereichen zum vorliegenden Knochen eine Verwachsung durch Neubildung von Knochenmatrix festgestellt werden konnte. Es wird angenommen, daß die knochenwachstumsfördernde Wirkung von FGF und die Bioaktivität von Calciumhaltigen Matrixwerkstoffen, wie insbesondere Knochenkeramik, sich gegenseitig verstärken und so zu einer beschleunigten Einheilung und Inkorporation der Prothese führen.

Aus diesem verbesserten Einwachsverhalten resultiert eine verbesserte Sekundärfestigkeit und damit eine längere Standzeit der implantierten Prothese. Besonders bei Prothesen, die für die zementfreie Implantationstechnik vorgesehen sind, ist die vorliegende Erfindung ein erheblicher Fortschritt.

Da die knochenwachstumsfördernde Prothesenfüllung nicht wie im Falle autologer Spongiosa vor oder während der Implantation erst gewonnen werden muß, bestehen hierfür keine Mengenprobleme. Der operative Eingriff wird insgesamt vereinfacht, zeitlich verkürzt und für den Patienten komplikationsloser und erträglicher gestaltet.

Probleme, die mit der Verwendung von homologem Knochenmaterial als Prothesenfüllung auftreten können, wie Infektionen und immunologische Reaktion, sind durch die Erfindung ausgeschlossen.

Mit der erfindungsgemäßen knochenwachstumsfördernden Prothesenfüllung steht ein wohl definierbares, reproduzierbares Material mit standardisierbarer Qualität und steuerbarer biologischer Aktivität zur Verfügung.

Beispiel 1

Befüllte Hüftgelenkprothese

Eine vorgefertigte handelsübliche Hüftgelenkprothese aus Titanlegierung, die einen rohrförmigen, mit Öffnungen versehenen Hohlraum aufweist, wird vollständig mit einem Granulat (Partikelgröße 2-4 mm) aus Hydroxylapatit-Spongiosakeramik (hergestellt nach DE 40 28 683) befüllt. Auf die poröse Füllung wird mittels Spritze bis zur Sättigung eine gepufferte Lösung von rekombinant hergestelltem, humanen bFGF in der Weise aufgegeben, daß die Beladung $50 \mu\text{g bFGF/cm}^3$ Prothesenfüllung beträgt.

Die Prothese wird unter sterilen Bedingungen gefriergetrocknet und steril verpackt. Sie ist dann implantationsbereit.

Beispiel 2

Implantationsset

Eine wie in Beispiel 1 mit Hydroxylapatit-Spongiosakeramik befüllte Hüftgelenkprothese, jedoch ohne Beladung mit bFGF, wird sterilisiert und steril verpackt.

bFGF-Lösung wird in Citrat-Puffer (10 mMol; pH 5,0) und nach Zugabe von Saccharose-Lösung (9%) gefriergetrocknet und in Ampullen abgefüllt. Dabei werden Ampullenbefüllung und Ampullenvolumen so abgestimmt, daß die spätere Beladung der Prothesenfüllung $50 \mu\text{g bFGF/cm}^3$ entspricht.

Prothesen-Packungen und bFGF-Ampullen bilden Packungseinheiten als Implantationssets.

Konditionierung am Operationstisch

Die bFGF-Lösung wird in Citrat-Puffer (pH 5,0) rekonstituiert und anschließend auf eine sterile Spritze aufgezogen.

Nach Öffnen der Verpackung wird die bFGF-Lösung auf die poröse Prothesenfüllung aufgegeben. Das Injektionsvolumen wird so bemessen, daß die Füllung vollständig mit der bFGF-Lösung gesättigt wird. Überschüssige bFGF-Lösung wird nach ca. 1 Minute in die Spritze zurückgesaugt. Die Prothesenfüllung hält etwa so viel Lösung fest, wie seinem Porenvolumen entspricht.

Die beladene Prothese kann nun implantiert werden.

Patentansprüche

1. Endoprothese, die mindestens eine in ein Knochenbett implantierbare, mit Öffnungen versehene Hohlstruktur aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlstruktur eine knochenwachstumsfördernde Füllung enthält, die aus einem eine poröse Matrix bildenden Werkstoff besteht, welche einen oder mehrere peptidische Wachstumsfaktoren enthält.
2. Endoprothese nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Hüftgelenkprothese handelt, bei der der in den Femur zu implantierende Prothesenschaft als rohrförmige und/oder mit Öffnungen versehene Hohlstruktur ausgebildet ist.
3. Endoprothese nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Kniegelenkprothese handelt.
4. Endoprothese nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Ellbogengelenkpro-

these handelt.

5. Endoprothese nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Prothese für den Wirbelkörperersatz handelt.

6. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die poröse Matrix im wesentlichen aus Calcium-Verbindungen besteht.

7. Endoprothese nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die poröse Matrix im wesentlichen aus Calciumphosphat besteht.

8. Endoprothese nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die poröse Matrix aus einer oder mehreren Verbindungen der Gruppe Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Tetracalciumphosphat besteht.

9. Endoprothese nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Calcium-Verbindungen aus natürlichem Knochen gewonnen sind.

10. Endoprothese nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der porösen Matrix um gesinterter Calciumphosphatkeramik handelt.

11. Endoprothese nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die poröse Matrix aus gesinterter Spongiosa-Knochenkeramik besteht.

12. Endoprothese nach einem der Ansprüche 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die poröse Matrix in Pulver- oder Granulatform vorliegt.

13. Endoprothese nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß eine poröse Matrix einen Verbund mit einem physiologisch akzeptablen polymeren organischen Werkstoff bildet.

14. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie in der porösen Matrix ein oder mehrere Polypeptide mit der biologischen Wirkung von Fibroblasten-Wachstumsfaktoren enthält.

15. Endoprothese nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie den basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor enthält.

16. Endoprothese nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie den sauren Fibroblasten-Wachstumsfaktor enthält.

17. Endoprothese nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie rekombinant hergestellten Fibroblasten-Wachstumsfaktor enthält.

18. Endoprothese nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie Muteine der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren enthält.

19. Endoprothese nach einem der Ansprüche 14 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie säurestabilisierte Formen der Polypeptide enthält.

20. Endoprothese nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie in der porösen Matrix 1 ng/cm^3 bis 1 mg/cm^3 , vorzugsweise 1 bis $100 \mu\text{g/cm}^3$, an Polypeptid enthält.

21. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe mit antibiotischer Wirkung enthält.

22. Endoprothese gemäß den Ansprüchen 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines gebrauchsfertigen Implantationssets aus zwei oder mehr getrennten Komponenten vorliegt, dessen eine Komponente ein Prothesenformkörper ist, der die poröse Matrix enthält, und eine andere Komponente eine flüssige Präparation des Polypeptids beinhaltet.